

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



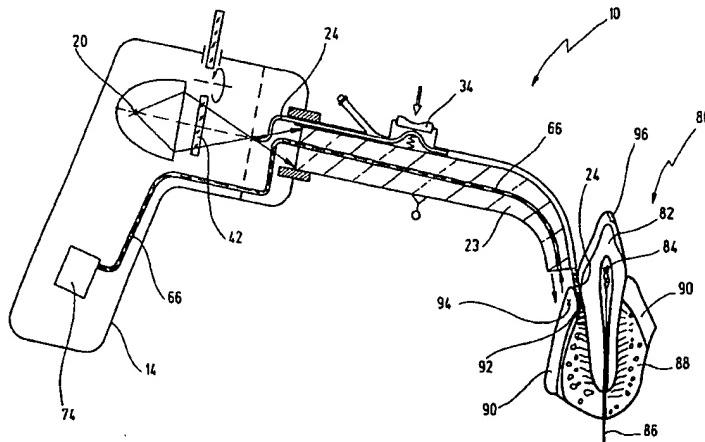
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/66831
A61B 5/00		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Dezember 1999 (29.12.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP99/04242	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum:	18. Juni 1999 (18.06.99)	
(30) Prioritätsdaten:	198 27 417.3 19. Juni 1998 (19.06.98) DE	Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>):	KARL STORZ GMBH & CO. KG. [DE/DE]; Mittelstrasse 8, D-78532 Tuttlingen (DE).	
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>):	IRION, Klaus, M. [DE/DE]; Heudorfer Strasse 38, D-78576 Liptingen (DE).	
(74) Anwälte:	WITTE, Alexander usw.; Rotebühlstrasse 121, D-70178 Stuttgart (DE).	

(54) Title: UTILIZATION OF 5-AMINOLEVULINIC ACID OR A DERIVATIVE THEREOF FOR PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS OR PHOTODYNAMIC THERAPY OF DISEASES OF THE PARODONTIUM AND TEETH

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 5-AMINOLÄVULINSÄURE ODER EINES DERIVATES DAVON ZUR PDD UND PDT VON ERKRANKUNGEN DES ZAHNHALTEAPPARATES UND DER ZÄHNE



(57) Abstract

The invention relates to the utilization of 5-aminolevulinic acid or a derivative thereof for producing a pharmaceutical preparation for photodynamic diagnosis and/or photodynamic therapy of non-malignant diseases of the parodontium and teeth.

(57) Zusammenfassung

Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder eines Derivates davon zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von nicht-malignen Erkrankungen des Zahnhalteapparates und der Zähne.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder eines Derivates davon
zur PDD und PDT von Erkrankungen des Zahnhalteapparates
und der Zähne

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder eines Derivates davon zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie.

Die Erfindung betrifft ferner eine Lichtapplikationseinheit zur kombinierten photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie sowie eine Vorrichtung zum Applizieren des pharmazeutischen Präparates.

Eine Verwendung von 5-Aminolävulinsäure für die photodynamische Diagnose (PDD) zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms ist aus dem Sonderdruck "Endo World" URO Nr. 17/1-D, 1997 der KARL STORZ GmbH & Co., Tuttlingen, Deutschland und der KARL STORZ ENDOSCOPY, Amerika bekannt.

Daraus ist bekannt, daß bestimmte Photosensitizer in Verbindung mit speziellem Licht dazu verwendet werden können, malignes oder anderweitig entartetes Gewebe zu erkennen (photodynamische Diagnose, PDD) und zu zerstören (photodynamische Therapie, PDT). Das Phänomen wird in malignem Gewebe beobachtet, gesundes Gewebe zeigt dieses Phänomen nicht.

Dieses Phänomen beruht auf der Gabe von 5-Aminolävulinsäure und einer dadurch induzierten Bildung von photosensiblem Protoporphyrin IX (PPIX). 5-Aminolävulinsäure ist ein Prekursor für den Photosensitizer Protoporphyrin IX, so daß durch Verabreichung dieses Prekursors die Menge an Protoporphyrin IX erhöht werden kann. Von gesundem Gewebe wird der Prekursor nicht angereichert und in PPIX umgesetzt.

Der Prekursor für den Photosensitizer wird durch Installation, Spülung, Inhalation, oral oder topisch appliziert. Mit einem entsprechenden Lichtapplikationssystem kann dieses Gewebe zur Fluoreszenz angeregt und diese Fluoreszenz beobachtet werden, wodurch dann die photodynamische Diagnose (PDD) eröffnet ist. Ferner wurde festgestellt, daß ein PPIX-induzierter phototoxischer Effekt auftritt, der somit die photodynamische Therapie (PDT) eröffnet.

Aus der DE-A-197 21 454 und der DE-A-196 39 653 sind Vorrichtungen zur photodynamischen Diagnose von durch 5-Aminolävulinsäure induzierter Fluoreszenz in biologischem Gewebe "in vivo" bekannt.

Aufgabe der Erfindung ist, die Verwendung von 5-Aminolävulinsäure und gegebenenfalls von deren Derivaten zu erweitern und entsprechende Gerätschaften hierzu zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die 5-Aminolävulinsäure oder ein Derivat davon zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von nicht-malignen Erkrankungen des Zahnhalteapparates und der Zähne verwendet wird.

Die Aufgabe wird ferner durch eine Lichtapplikationseinheit zur kombinierten photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von nicht-malignen Erkrankungen des Zahnhalteapparates und der Zähne unter Verwendung eines solchen pharmazeutischen Präparates dadurch gelöst, daß diese eine Lichtquelle aufweist, die zumindest Licht im sichtbaren Bereich erzeugt, ferner eine Fokussiereinheit zum Fokussieren des Lichtes aufweist, ferner zumindest einen Lichtleiter aufweist, der Licht von der Lichtquelle zu einem distalen, abstrahlenden Ende des Lichtleiters führt, und zumindest ein im Strahlengang des Lichts anordenbares Element aufweist, mit dem die spektralen Eigenschaften der Lichtquelle veränderbar sind, wobei der Lichtleiter zumindest in einem distalen Handhabungsbereich rigide ausgebildet ist und distalseitig einen gekrümmten Abschnitt aufweist.

Eine Vorrichtung zum Applizieren des pharmazeutischen Präparates weist zumindest zwei Kammern auf, wobei in einer Kammer die 5-Aminolävulinsäure oder ein Derivat davon enthalten ist und in einer zweiten Kammer eine Trägersubstanz für die in der ersten Kammer enthaltenen Stoffe vorhanden ist, und diese weist ferner einen Mechanismus zum Verbinden der beiden Kammern und Vermischen der in den beiden Kammern enthaltenen Stoffe kurz vor der Applikation auf, sowie eine Kanüle zum Zuführen des so gebildeten pharmazeutischen Präparates an einen Gewebebereich des Zahnhalteapparates oder an die Zähne.

Dentale Erkrankungen, wie Karies oder Parodontopathien, gehören zu den am weitesten verbreiteten Erkrankungen.

Derzeitige Behandlungsmethoden der Parodontitis basieren zum einen auf einer instrumentengestützten, rein mechanischen oder ultraschallgestützten Reinigung des Zahnfleisches oder der Zahnfleischränder bzw. der Zahnoberfläche und der Zahnfleischtaschen, zum anderen auf einer Spülung des entzündeten Gewebes mit antibakteriellen chemischen Substanzen, mit dem Ziel, die Bakterien, welche die Entzündung verursachen, zu zerstören.

Befallene und nichtbefallene Gewebeareale sind dabei visuell zum Teil nur schwer zu differenzieren. Bei schwergradigen Entzündungen und bei rasch verlaufenden Parodontopathien ist nur eine hochdosierte systemische Antibiotikagabe zur Eindämmung der Erkrankung möglich, da im parodontalen Weichgewebe tiefliegende Bakterien über mechanische bzw. ultraschallgestützte Reinigung und Spülungen nicht oder nur zum Teil inaktiviert werden können. Eine derartige Antibiotika-Behandlung weist jedoch eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf, z.B. Zerstörung der

Darmflora oder Resistenzbildung, so daß diese Therapie nicht zufriedenstellend ist.

Karies wird ebenfalls durch Bakterien ausgelöst, meist als Folge einer Zahndemineralisation durch Monosaccharide.

Es konnte nun überraschenderweise festgestellt werden, daß unter Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder Derivaten davon erfolgreich sowohl eine photodynamische Diagnose als auch eine photodynamische Therapie von nicht-malignen Erkrankungen des Zahnhalteapparates und der Zähne durchgeführt werden kann. Dies ist insoweit überraschend, als eine ganze Reihe an sich unterschiedlicher Erreger oder Keime für Erkrankungen des Zahnhalteapparates oder der Zähne ursächlich sind, dennoch unter Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder Derivaten davon eine aussagekräftige photodynamische Diagnose durchgeführt werden kann und, was noch wesentlich bedeutsamer ist, eine erfolgreiche photodynamische Therapie durchgeführt werden kann.

Durch die Ausgestaltung der Lichtapplikationseinheit mit den eingangs genannten Merkmalen kann über den distalseitig gekrümmten Abschnitt des Lichtleiters das Licht gezielt an den Zahnhalteapparat bzw. an die Zähne herangeführt werden, insbesondere auch in die bei derartigen Erkrankungen des Zahnhalteapparates entstehenden Zahnfleischtaschen zwischen Zahnfleisch und Zahn.

Die 5-Aminolävulinsäure bzw. deren Derivate können, wie bekannt, z.B. oral, parenteral, systemisch, jedoch auch topisch appliziert werden, wobei die entstandenen Zahnfleischtaschen dazu herangezogen werden können, darin das pharmazeutische Prä-

parat einzubringen, und zwar derart, daß dieses dort verbleibt, so daß die 5-Aminolävulinsäure bzw. deren Derivat dann in die entsprechenden Gewebebereiche eindringen kann. Dazu weist die Vorrichtung zum Applizieren eine für diesen Einsatzzweck geeignete Kanüle auf.

In weiteren Ausgestaltungen der Erfindung wird die 5-Aminolävulinsäure oder eines ihrer Derivate zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von Parodontitis, Parodontopathien, Karies, von oberflächlich auf dem Gewebe des Zahnhalteapparats befindlichen Bakterien oder von im Gewebe des Zahnhalteapparates befindlichen Bakterien herangezogen.

Diese Krankheitsbilder sind die am häufigsten auftretenden Krankheitsbilder von Erkrankungen des Zahnhalteapparates bzw. der Zähne, die allesamt durch Anwendung von 5-Aminolävulinsäure bzw. eines ihrer Derivate sowohl diagnostiziert als auch therapiert werden können.

Parodontopathien sind entzündliche (> 90 %) degenerative (bis 4 %) und hyperplastische (ca. 1 %) Erkrankungen des marginalen Zahnhalteapparates multifaktorieller Ätiologie.

Unter Parodontitis versteht man eine Entzündung des Zahnhalteapparates. Unter Parodontose wird eine degenerative Form der Parodontopathie mit Schwund des marginalen Zahnhalteapparates aufgrund primär-regressiver, nicht-entzündlicher Prozesse mit Taschenbildung und Zahnlockerung verstanden.

Je nach Fortschreiten und Art des Befalles mit Bakterien befinden sich diese lediglich oberflächlich auf dem Gewebe des Zahnhalteapparates oder sind in das Gewebe eingedrungen.

Die nun mögliche photodynamische Diagnose erlaubt in einem ersten Schritt eine Lokalisierung der befallenen Stellen und eröffnet somit dann die Möglichkeit, anschließend in einer gezielten photodynamischen Therapie diese Stellen zu behandeln.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird die 5-Aminolävulinsäure oder eines ihrer Derivate in einer Trägersubstanz verwendet, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrogelen, insbesondere Alginatgel, einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Pufferlösung, die einen pH 5-6 einstellt.

Diese Stoffe sind zum einen äußerst verträglich und erlauben eine topische Anwendung derart, daß der Prekursor für den Photosensitizer durch die Trägersubstanz ausreichend lange an Ort und Stelle gehalten wird, so daß dieser dann in das Gewebe bzw. in die befallenen Stellen hineindiffundieren kann. Dieser Vorgang benötigt gegebenenfalls mehrere Stunden, so daß die Gefahr besteht, daß durch den Speichel in der Mundhöhle der Prekursor weggespült wird. Die Trägersubstanz in Form der zuvor genannten Ausgestaltungen verhindert ein Aus- oder Abspülen durch den Speichel. Es besteht auch die Möglichkeit einer oralen Gabe, oder systemischen Gaben, was keine lokale Applikation des Prekursors mit Träger notwendig macht.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird als Derivat ein Ester der 5-Aminolävulinsäure eingesetzt. Die Verwendung von Estern hat zum einen den Vorteil, daß derartige Ester che-

misch stabiler sind als die 5-Aminolävulinsäure selbst. Es ist zu bedenken, daß in der Mundhöhle nicht nur Speichel sondern auch unterschiedliche Enzyme ständig vorhanden sind, die zu raschen Zersetzungreaktionen der 5-Aminolävulinsäure führen könnten. Ein weiterer Vorteil der Ester besteht darin, daß diese eine wesentlich höhere Gewebepenetration aufgrund einer besseren Lipophylität als 5-Aminolävulinsäure aufweisen. Dies eröffnet nunmehr im Bereich der Zahnheilkunde die Möglichkeit, möglichst rasch nach Applizieren des Prekursors des Photosensitzers eine Diagnose und/oder eine Therapie durchzuführen. Beispielsweise kann der Patient nach Applizieren schon nach einer relativ geringen Wartezeit diagnostiziert werden. Aufgrund der schnelleren Penetration können auch wesentlich geringere Konzentrationen an Estern eingesetzt werden, so daß schon dadurch mögliche Nebenwirkungen reduziert oder unterdrückt werden können. Müssen beispielsweise bei der Säure Konzentrationen von 160-200 mMol eingesetzt werden, so reicht vergleichsweise beim Hexylester eine Konzentration von 4-16 mMol.

Ein noch wesentlicher, weiterer Vorteil der Ester, insbesondere des Methylesters, des Ethylesters und, besonders signifikant, des Hexylesters, besteht darin, daß diese eine wesentlich stärkere und auch homogenere Fluoreszenz verursachen. So verursacht beispielsweise der Hexylester von 5-Aminolävulinsäure eine gegenüber der Säure um 50fach stärkere Fluoreszenz. Der Hexylester weist auch eine etwa um den Faktor 2 höhere Gewebepenetration gegenüber der Säure auf. Dadurch ist nun auf dem speziellen Gebiet der Zahnheilkunde der Weg eröffnet, daß der Patient in die Praxis kommt, das pharmazeutische Präparat, das den Prekursor für den Photosensitizer enthält, appliziert bekommt, und schon nach einer kurzen Wartezeit die Diagnose er-

stellt oder eine Therapie begonnen werden kann. Dies erleichtert auch erheblich die praktische Umsetzung bzw. die Akzeptanz beim Patienten, die sogenannte Compliance.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird die Trägersubstanz und der Prekursor des Photosensitzers erst kurz vor der Applikation vermischt.

Diese Maßnahme hat nun den Vorteil, insbesondere, wenn die Ester als chemisch stabile Substanzen verwendet werden, daß die beiden Komponenten, Prekursor als solcher und Trägersubstanz, auf lange Zeit stabil gelagert werden können und erst kurz vor der Applikation eine geeignete Mischung zubereitet wird, die dann appliziert wird.

Dazu weist die Vorrichtung zum Applizieren die zwei Kammern auf, in denen diese Substanzen aufgenommen sind, und den Mechanismus, durch den diese beiden Substanzen kurz vor dem Applizieren vermischt und dann über die Kanüle gezielt vor Ort an den Zahnhalteapparat bzw. an die Zähne gebracht werden können.

Der Prekursor, z.B. 5-Aminolävulinsäure, und die Trägersubstanz, z.B. Alginat, können als Pulver in einer Kammer aufgenommen sein, in der zweiten Kammer kann eine Pufferlösung aufgenommen sein. Das durch Vermischen entstandene pharmazeutische Präparat hat die Form eines Gels.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Lichtapplikationseinheit weist diese zwei Lichtleiter auf.

Diese Maßnahme hat nun den erheblichen Vorteil, daß beispielsweise ein Lichtleiter in eine Zahntasche zwischen Zahn und Zahnfleischgewebe eingeschoben werden kann und ein weiterer von der Außenseite her an das Zahnfleisch herangebracht werden kann. Dadurch kann gezielt und von zwei Seiten her das Anregungslicht auf einen befallenen Bereich des Zahnfleisches gebracht werden. Insbesondere, wenn die Bakterien schon tief in das Zahnfleisch eingedrungen sind, kann durch die beidseitige Bestrahlung der befallene Bereich optimal, insbesondere bei der photodynamischen Therapie, bestrahlt werden, so daß schon nach kurzen intensiven Bestrahlungszeiten erfolgreich therapiert werden kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung laufen die beiden Lichtleiter nebeneinander, wobei eine abstrahlseitige Stirnfläche des einen Lichtleiters über die abstrahlseitige Stirnfläche des anderen distalseitig hinausragt.

Diese Ausgestaltung hat den Vorteil, daß der eine, weiter vorragende Lichtleiter beispielsweise zunächst gezielt in eine Tasche zwischen Zahnfleisch und Zahn eingeschoben werden und dann der andere von der Außenseite an das Zahnfleisch herangelegt werden kann, oder, wenn die Tasche nicht tief ist, genau umgekehrt der weiter vorragende über einen großen Flächenbereich an die Außenseite des Zahnfleisches herangelegt werden kann und der kürzere nur in die relativ kleine Tasche eingeschoben werden kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein Lichtleiter axial relativ zum anderen Lichtleiter verschiebbar.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die zuvor schon erwähnte Handhabung nun noch in ihrer Variabilität erhöht ist, was dem Zahnarzt eine optimale Anpassung an das jeweilige Krankheitsbild und eine optimale Anpassung an die Geometrie des Zahnhalteapparates des Patienten ermöglicht, insbesondere bei Anomalien und problematischen Stellungen der Zähne.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist der verschiebbliche Lichtleiter in einem rohrförmigen Kanal geführt.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß der verschiebbliche und gegebenenfalls relativ dünne Lichtleiter über eine lange Strecke exakt geführt ist, dessen Bewegungen also sicher gesteuert werden.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist der rohrförmige Kanal zur Führung von Medien ausgebildet.

Diese Maßnahme hat nun den erheblichen Vorteil, daß durch den Kanal therapieunterstützend gespült oder gesaugt bzw. ein Gas insuffliert werden kann. Gekühlte Druckluft trägt zur subjektiven Schmerzlinderung bei der PDT bei. Zugeführter Sauerstoff sorgt für eine Beschleunigung der PDT-Wirkung. Über diesen Kanal ist es auch möglich, das pharmazeutische Präparat, das den Prekursor enthält, zu applizieren.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist das im Strahlengang anordenbare Element als Filter ausgebildet. Dabei sind insbesondere unterschiedliche Filter in den Strahlengang ein- bzw. ausbringbar.

Eines der Filter transmittiert im Bereich des Anregungsspektrums des verwendeten Photosensitzers, dient also zur Fluoreszenzanregung im entzündeten Gewebe bei der photodynamischen Diagnose. Transmittiert das zweite Filter zumindest im Bereich der Fluoreszenzabstrahlung, so dient dies der photodynamischen Therapie des Gewebes, speziell der entzündeten Ge- webebereiche.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein drittes Filter vorgesehen, das in die Blickrichtung von einer Handhabungsperson zu einer Behandlungsstelle am Zahnhalteapparat bringbar ist, das Fluoreszenzanregungslicht abblockt, jedoch Fluoreszenzstrahlung durchläßt.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß von einer Handhabungsperson die gewebecharakterisierende Fluoreszenz einfach detektiert werden kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein Lichtleiter aus einer Vielzahl von lichtleitenden Einzelfasern zusammengesetzt.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß dadurch das Licht problemlos über die Krümmung hinweg transportiert werden kann. Der aktive Durchmesser der Einzelfaser liegt dabei im Bereich von 20 bis 400 µm. Durch Verschmelzung der Einzelfaser zu einer Art Glasstab entsteht ein ausreichend rigides Gebilde, so daß keine weitere zusätzliche Ummantelung erforderlich ist. Dadurch ist auch eine ausreichende Biokompatibilität und Sterilisierfähigkeit z.B. im Autoklaven gegeben.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung besteht der Lichtleiter aus einer einzigen lichtleitenden Faser.

Diese Maßnahme hat herstellungstechnische Vorteile. Im Handhabungsbereich muß gegebenenfalls dieser Lichtleiter durch ein Umhüllungsrohr verstärkt werden, um die ausreichende Steifigkeit zu erlangen.

Die einzige Faser besitzt einen aktiven Durchmesser im Bereich von etwa 200 bis 2.000 µm. Dieser kleinkalibrige Lichtleiter besitzt den Vorteil, daß direkt in der Zahnfleischtasche bestrahlt werden kann.

Die Lichtleitfaser kann sowohl ein Glas-, Kunststoff-, Quarzlichtleiter oder auch ein Flüssiglichtleiter sein.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein weiterer Lichtleiter vorgesehen, der Licht von der bestrahlten Stelle nach proximal leitet. Dieser weitere Lichtleiter kann Teil eines mehrfaserigen Lichtleiters ein, der an sich Licht nach distal leitet.

Diese Maßnahmen haben den Vorteil, daß das rückgeföhrte Licht zur Detektion der Fluoreszenz und somit auch zur Dosimetrie bei der PDT herangezogen werden kann. So kann die Bestimmung des Ausbleichens des Photosensitzers über den PDD-Modus zur Dosimetrie bzw. zur zeitlichen Kontrolle des PDT-Vorganges herangezogen werden.

Je nach Ausgestaltung des Lichtleiters kann nicht nur Licht, sondern, durch geordnete Einzelfasern, auch ein ganzes Bild zu-

rückgeleitet werden, das dann einem Bilderfassungs- und/oder Bildverarbeitungssystem z.B. mit einer miniaturisierten CCD-Kamera zugeführt werden kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird das vom weiteren Lichtleiter nach proximal geleitete Licht einer Auswerteeinheit zugeführt, wobei die Auswerteeinheit vorzugsweise eine Spektralanalyseeinheit, eine Kamera oder ein spektral selektiv sensitives Photoelement aufweist.

Diese Maßnahmen haben den Vorteil, daß das vom weiteren Lichtleiter zurückgeföhrte Licht bzw. Bild über eine entsprechende Auswerteeinheit erfaßt, quantifiziert und beispielsweise dadurch die örtliche Information des Ausbleichvorganges verfolgt werden kann und somit die photodynamische Behandlung kontrolliert und berechnet werden kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist der Lichtleiter distalseitig mit einem Abstandhalter versehen.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß dadurch eine konstante Bestrahlungsintensität erreicht werden kann, somit eine bessere Dosimetrie bei der photodynamischen Therapie.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung weist der Lichtleiter distalseitig einen Diffusor auf. Dabei kann der Diffusor als kugelförmig konvexe Aufweitung des distalen Endes des Lichtleiters ausgebildet sein, oder der Diffusor kann als lichtdurchlässiges Material mit optisch streuenden Eigenschaften ausgebildet sein, oder der Diffusor kann als füllbarer Bal-

lon ausgebildet werden, der am distalen Ende des Lichtleiters angeordnet ist und über einen Kanal befüllbar ist.

Diese Maßnahmen haben den Vorteil, daß durch den Diffusor das an sich relativ gebündelt und gezielt an dem relativ kleinen stirnseitigen Austrittsende des Lichtleiters austretende Licht gleichmäßig verteilt über einen großen Flächenbereich abgestrahlt werden kann, so daß dann gleichmäßige Behandlungsbedingungen beispielsweise in der gesamten Zahnfleischtasche vorherrschen, in der ein solcher Lichtleiter eingeschoben ist.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein Ultraschallübertragungselement vorgesehen, über das Ultraschall zum distalen Ende leitbar ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die parallele Applikation von Ultraschall (z.B. 20 KHz bis 3 MHz) zu einer Steigerung der Wirkung bei der photodynamischen Therapie führt und somit zu einer schnelleren Inaktivierung von Bakterien. Es hat sich gezeigt, daß durch Ultraschalleinwirkung die Penetrationstiefe des Prekursors des Photosensitzers erhöht wird und sich somit die gewünschte Tiefenwirkung der Behandlung verbessert.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist eine Ultraschallanregungseinheit vorgesehen, die mit dem Ultraschall-element gekoppelt ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Lichtapplikationseinheit selbst auch zur Ultraschallerzeugung ausgelegt ist.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein Lichtleiter als Ultraschallübertragungselement ausgebildet.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß durch baulich einfache Maßnahmen sowohl das Licht als auch der Ultraschall geleitet wird, nämlich durch ein und dasselbe Element, nämlich den Lichtleiter. Dazu kann beispielsweise ein piezoelektrischer Antrieb an den Lichtleiter, insbesondere an einen Quarzlichtleiter, angelegt werden.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung weist die Lichtquelle einen hohen Blauanteil im Bereich von etwa 400 nm (± 20 nm) auf.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß man im Fluoreszenzanregungsbereich des von dem Prekursor erzeugten Protoporphyrin IX liegt, somit speziell darauf ausgerichtet ist.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird als Lichtquelle eine Xenon-Kurzbogenlampe eingesetzt.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß eine Lichtquelle mit einem hohen Blauanteil, einer hohen Bestrahlungsstärke und mit einem relativ kleinen Brennfleck zur Verfügung steht. Dadurch ist bei der Therapie eine hohe Lichteindringtiefe möglich.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung weist die Lichtapplikationseinheit ein Gehäuse mit einem pistolenartigen Handgriff auf, von dem ein Rohrabschnitt vorsteht, in dem die Lichtleiter geführt sind.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß eine Einhandbedienung auf ergonomische Art und Weise möglich ist.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist der Rohrabschnitt an das Gehäuse ankoppelbar bzw. von diesem abnehmbar ausgebildet.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß unterschiedliche Lichtleiter, d.h. unterschiedlicher Dimension, wie Durchmesser, Länge, Krümmung, je nach Anwendungsfall einfach angekoppelt werden können.

Dabei ist weiter von Vorteil, wenn der Lichtleiter und der Rohrabschnitt zumindest in einem Abschnitt konisch verlaufen, und zwar nach distal, wodurch eine verjüngte distale Lichtleiterspitze entsteht, die besser an das Parodontium geführt werden kann. Der Konus bewirkt außerdem eine Art Lichtfokussierung und eine Erhöhung des distalseitigen Abstrahlwinkels mit der Wirkung einer homogeneren Ausleuchtung.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist das dritte Filter am Rohrabschnitt angebracht und ist dort vorzugsweise verschieblich und verschwenkbar angebracht.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß dadurch eine einfache und flexible Positionierung des Beobachtungsfilters durchgeführt werden kann, um für die jeweilige Handhabungsposition günstige Beobachtungs- und Sichtverhältnisse zu schaffen.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist eine Kanüle vorgesehen, über die das pharmazeutische Präparat applizierbar ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die an sich nur zur Lichtapplikation vorgesehene Einheit als multifunktionales Gerät ausgebildet ist, d.h. zugleich auch zum Applizieren des pharmazeutischen Präparates herangezogen werden kann.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand einiger ausgewählter Ausführungsbeispiele im Zusammenhang mit den beiliegenden Zeichnungen näher beschrieben und erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 eine stark schematisierte Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Lichtapplikationseinheit,

Fig. 2 eine noch stärker vereinfachte, entsprechend schematisierte Seitenansicht einer weiteren Variation mit einer Ultraschallerzeugungseinheit,

Fig. 3 eine Variante eines abnehmbaren Rohrabschnittes der Lichtapplikationseinheit,

Fig. 4 eine der Darstellung von Fig. 3 entsprechende Darstellung einer weiteren Variation eines Rohrabschnittes zur Applikation des pharmazeutischen Präparates, und

Fig. 5 eine Lichtapplikationseinheit bei der Anwendung während einer photodynamischen Therapie an einem Zahnhalteapparat.

Eine in Fig. 1 dargestellte Lichtapplikationseinheit ist in ihrer Gesamtheit mit der Bezugsziffer 10 versehen.

Die Lichtapplikationseinheit 10 weist ein Gehäuse 12 auf, von dem proximalseitig ein pistolenartiger Handgriff 14 abgewinkelt absteht. An dem gegenüberliegenden Ende springt vom Gehäuse 12 ein Rohrabschnitt 16 vor, der distalseitig in einen gekrümmten Abschnitt 18 übergeht und der zu seinem distalen Ende 19 hin sich etwas konisch verjüngt.

Im Gehäuse 12 ist eine Lichtquelle 20 und eine Fokussiereinheit 22 aufgenommen, die das von der Lichtquelle 20 kommende Licht auf das proximale Ende 21 eines ersten Lichtleiters 23 fokussiert. Je nach Ausgestaltung der Lichtapplikationseinheit 10 wird die Lichtquelle 20 von einer im Gehäuse 12 angeordneten Energiequelle gespeist, oder steht über ein Kabel mit einer abseitigen Energiequelle in Verbindung.

Der erste Lichtleiter 23 selbst ist als gebündeltes Glasfaser aus einer Vielzahl von einzelnen Glasfasern ausgebildet, die untereinander verklebt sind. Der erste Lichtleiter 23 füllt den inneren Hohlraum des Rohrabschnittes 16 aus. Die konische Ver-

jüngung zum distalen, Anregungslicht abstrahlenden Ende 19 hin sorgt für eine Art Fokussierung und für eine Erhöhung des Abstrahlwinkels distalseitig, was zu einer homogeneren Ausleuchtung führt.

Ein zweiter Lichtleiter 24 ist in einem Kanal 26 geführt, der im Innern des Rohrabschnitts 16 angeordnet ist. Der zweite Lichtleiter 24 kann ebenfalls aus einem Bündel an Einzelfasern zusammengesetzt sein oder eine Einzelfaser sein.

Vom Kanal 26 steht ein Anschluß 28 vor, über den der Kanal 26 mit weiteren Medien, z.B. Luftsauerstoff oder einer Flüssigkeit, versorgt werden kann. Diese Medien werden im freien Lumen zwischen dem zweiten Lichtleiter 24 und der Innenseite des Kanals 26 geführt. Ein proximales Ende 27 des zweiten Lichtleiters 24 liegt im Fokussbereich der Fokussiereinheit und dort wird diesem Lichtleiter Licht eingespeist.

Im Bereich des geradlinigen Abschnitts des Rohrabschnitts 16 ist der zweite Lichtleiter 24 in Form einer Welle 30 geführt, unter der eine Druckfeder 32 angeordnet ist. Der Berg der Welle 30 liegt an der Unterseite eines Druckknopfes 34 an, der in einem hier nicht näher bezeichneten Gehäuse geführt ist. Die gegenüberliegende Seite der Feder 32 stützt sich auf der Außenseite des Rohrabschnitts 16 ab.

Distalseitig überragt der zweite Lichtleiter 24 den Kanal 26. Vom äußeren Ende 25 des zweiten Lichtleiters 24 wird Licht abgestrahlt, das über die Fokussiereinheit 22 proximalseitig in den zweiten Lichtleiter 24 eingeführt wird. Wird auf den Druckknopf 34 gedrückt, flacht die Welle 30 etwas ab, und dabei wird

der zweite Lichtleiter 24 weiter aus dem Rohrabschnitt 16 hinausgeschoben. Wird der Druckknopf 34 freigegeben, drückt die Feder 32 den Druckknopf 34 wieder nach oben, und der zweite Lichtleiter 24 wird eingezogen.

Mit der Bezugsziffer 36 ist schematisch eine Kupplung bezeichnet, über die der Rohrabschnitt 16 mit dem Gehäuse 12 gekoppelt ist.

Die Kupplung 36 besteht typischerweise aus einer Bajonettkupplung. Somit ist es durch einen einfachen Löse- bzw. Ankuppelvorgang möglich, den Rohrabschnitt 16 vom Gehäuse 12 abzunehmen bzw. diesen oder einen anderen Rohrabschnitt, wie das nachstehend noch erläutert wird, anzusetzen. Es ist auch möglich, die Kupplung als Steckkupplung oder als Schraubkupplung auszubilden.

Im Gehäuse 12 sind Elemente 38 angeordnet, die in den Strahlengang zwischen Lichtquelle 20 und die Lichtleiter 23 und 24 gebracht werden können.

Diese Elemente weisen ein erstes Filter 40 sowie ein zweites Filter 42 auf, die über einen nicht näher dargestellten Mechanismus jeweils in den Strahlengang ein- bzw. ausgeschwenkt werden können.

Das erste Filter 40 ist so ausgebildet, daß es im Bereich des Anregungsspektrums des Photosensitzers transmittiert.

Das zweite Filter 42 ist so ausgebildet, daß es zumindest im Bereich der Fluoreszenzabstrahlung des Photosensitzers transmittiert.

Im dargestellten Modus ist das erste Filter 40 eingeschwenkt, läßt im wesentlichen nur das Fluoreszenzanregungslicht durch. In dieser Stellung arbeitet die Lichtapplikationseinheit 10 insbesondere für die photodynamische Diagnose.

An der Außenseite, in der Darstellung von Fig. 1 an der Unterseite, ist über eine Halterung 44 ein drittes Filter 46 angeordnet. Über die Halterung 44 ist das dritte Filter 46 verschwenkbar und auch längs des Rohrabschnittes 16 verschiebbar angebracht.

Dieses dritte Filter 46 dient dazu, um zwischen das Auge 48 einer Beobachtungs- oder Handhabungsperson der Lichtapplikationseinheit 10 und dem durch den Lichtleiter 23 bestrahlten Bereich gebracht zu werden. Dieses dritte Filter 46 ist so ausgebildet, daß es das Anregungslicht, das durch das erste Filter 40 hindurchdringt und vom Lichtleiter 23 geleitet wird, abblockt, Fluoreszenzlicht jedoch transmittiert, wodurch eine Detektion der gewebecharakterisierenden Fluoreszenz des bestrahlten Bereiches möglich ist.

Bei der in Fig. 2 dargestellten Variante einer Lichtapplikationseinheit, bei der für gleiche Bauteile gleiche Bezugsziffern wie in Fig. 1 verwendet werden, ist im proximalen Endbereich des zweiten Lichtleiters 24 eine Ultraschallanregungseinheit 50 vorgesehen, die den Lichtleiter 24 in diesem Abschnitt umgibt. Der Lichtleiter 24 dient also in diesem Fall

nicht nur dazu, das von der Lichtquelle 20 kommende Licht zu leiten, sondern auch um den eingekoppelten Ultraschall zum proximalen Ende des Lichtleiters 24 zu leiten. In diesem Fall besteht der zweite Lichtleiter 24 vorteilhafterweise aus Quarzglas.

Wie zuvor erwähnt, ist der Rohrabschnitt 16 über die Kupplung 36 durch einen einfachen Vorgang vom Gehäuse 12 abzunehmen bzw. an dieses anzukoppeln.

Bei der in Fig. 3 dargestellten Variante eines Rohrabschnittes 16 ist am äußeren distalen Ende des zweiten Lichtleiters 24 noch ein Diffusor 52 angeordnet.

Dieser Diffusor 52 dient dazu, das aus der relativ kleinen stirnseitigen Endfläche austretende Licht gleichmäßig zu verteilen, so daß über einen großen Bereich rundum gleichmäßig Licht abgestrahlt wird.

Ist der Diffusor 52 relativ steif ausgebildet, kann er auch zugleich noch als Abstandshalter 54 fungieren.

In einer Ausgestaltung ist vorgesehen, den Diffusor 52 als Ballon 53 auszubilden, der mit dem Kanal 26 in Verbindung steht, so daß über diesen ein Medium zugeführt werden kann, um den Ballon aufzublühen, um dann vor Ort eine relativ großflächige Abstrahlfläche zu erzeugen.

Bei der in Fig. 4 dargestellten Variante ist im Rohrabschnitt 16 mittig eine Kanüle 56 vorgesehen, die proximal mit einem Vorratsbehälter 58 verbunden ist.

Der Vorratsbehälter 58 weist eine erste Kammer 62 und eine zweite Kammer 64 auf. In der ersten Kammer 62 ist 5-Aminolävulinsäure oder eines ihrer Derivate, beispielsweise der Hexylester, und ein Alginatgel, jeweils in Pulverform, aufgenommen. In der zweiten Kammer 64 ist eine Trägersubstanz, beispielsweise eine Pufferlösung, enthalten. Ein Mechanismus 65 dient dazu, die in den beiden Kammern 62 und 64 enthaltenen Substanzen erst beim Applizieren miteinander zu vermischen und anschließend durch die Kanüle 56 auszutreiben. Die Pufferlösung stellt dabei einen pH 5-6 ein. Nach Vermischen stellt das Alginatgel eine Trägersubstanz dar.

Wird der in Fig. 4 dargestellte Rohrabschnitt 16 an das Gehäuse 12 angekoppelt, kann die Lichtapplikationseinheit 10 auch gleichzeitig als Vorrichtung 60 zum Applizieren des Photosensitzers eingesetzt werden.

Wird dies nicht gewünscht, kann diese Vorrichtung als separate Vorrichtung ausgebildet sein, über die das pharmazeutische Präparat appliziert wird. Dann besteht der Mechanismus 65 beispielsweise aus einem Stempel, der die Trennwand 63 zwischen den beiden Kammern 62 und 64 zerstört und deren Inhalte miteinander vermisch und dann über die Kanüle 56 austreibt.

In Fig. 5 ist eine Anwendung einer Lichtapplikationseinheit 10 zur Therapie beschrieben, wobei hier eine Variante gezeigt ist, bei der der erste Lichtleiter 23 so ausgebildet ist, daß einige Lichtleitfasern dazu herangezogen werden, um Licht von distal nach proximal zu führen. Diese Lichtleiter 66 stehen mit einer Auswerteinheit 74 in Verbindung, die hier im Handgriff 14 angeordnet ist, die auch außerhalb angeordnet sein kann, so daß

dann dementsprechend eine lichtleitende Verbindung vorgesehen ist.

In Fig. 5 ist ein Ausschnitt des menschlichen Zahnhalteapparates 80 dargestellt.

Dieser weist einen Zahn 82 auf, in dessen innerer Zahnhöhle 84 der Nerv 86 aufgenommen ist.

Das untere Ende des Zahnes 82 sitzt im Kieferknochen 88 und ist seitlich vom Zahnfleisch 90 umgeben.

Im Rahmen einer Erkrankung hat sich zwischen der Außenseite des Zahnes 82 und dem Zahnfleisch 90 eine Tasche 92 ausgebildet.

In diese Tasche 92 wurde zuvor eine Mischung aus 5-Aminolävulinsäurehexylester und Alginatgel appliziert und ca. zwei Stunden abgewartet. Das Alginatgel entstand aus dem Alginatpulver und der Pufferlösung. Durch die hohe Penetrationsgeschwindigkeit und die hohe Eindringtiefe des Esters ist zwischenzeitlich der Prekursor des Photosensitzers bis zu einem inneren Bereich 94 im Zahnfleisch gedrungen und hat dort in dem befallenen Bereich zu einer Erhöhung des Photosensitzers Protoporphyrin IX geführt.

Die Lichtapplikationseinheit 10 wird nun so an dem Zahnhalteapparat 80 angesetzt, daß der verschiebbare zweite Lichtleiter 24 bzw. dessen vom Rohrabschnitt 16 vorstehendes distales Ende in die Tasche 92 eingeschoben wird. Durch die Verschiebbarkeit wird dieser Vorgang erleichtert.

Der erste Lichtleiter 23 führt Licht an die Außenseite des Zahnfleisches 90. Anschließend wird die Lichtquelle 20, eine vorzugsweise im Blauen strahlende Xenon-Kurzbogenlampe, aktiviert. Das zweite Filter 42 transmittiert im Bereich des Anregungsspektrums des Photosensitzers, und dieses Licht wird sowohl über den ersten Lichtleiter 23 als auch über den zweiten Lichtleiter 24 an den Zahnhalteapparat 80 herangeführt. Durch die beidseitige Bestrahlung wird der innere Bereich 94 optimal therapiert. Einige Lichtleiter 66 des ersten Lichtleiters 23 dienen dazu, Fluoreszenzlicht, das vom Photosensitizer abgestrahlt wird, von distal nach proximal zu führen. Diese Lichtleiter 66 stehen mit einer Auswerteeinheit 74 in Verbindung.

Diese Auswerteeinheit 74 detektiert im Laufe der Therapie die Abnahme der Fluoreszenzstrahlung und somit den Verlauf der Zerstörung des befallenen Gewebes durch die photodynamische Therapie. Zum Ausfiltern von ebenfalls zurückleitendem Anregungslicht sind Filter vorgesehen, die nur Fluoreszenzlicht transmittieren.

In Fig. 5 ist eine durch Karies befallene Stelle des Zahnes 82 mit der Bezugsziffer 96 versehen. Es ist ersichtlich, daß auch diese Stelle 96 mittels der Lichtapplikationseinheit 10 sowohl diagnostiziert als auch therapiert werden kann. Die beschriebene Lichtapplikationseinheit ist prinzipiell auch für andere Photosensitizer einsetzbar, die dasselbe Phänomen am Zahnhalteapparat bzw. an den Zähnen zeigen.

Patentansprüche

1. Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder eines Derivates davon zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von nicht-malignen Erkrankungen des Zahnhalteapparates (80) und der Zähne (82).
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von Paradontitis.
3. Verwendung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von Paradontopathien.
4. Verwendung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von Karies.
5. Verwendung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von oberflächlich auf dem Gewebe des Zahnhalteapparates (80) befindlichen Bakterien.
6. Verwendung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von im Gewebe des Zahnhalteapparates (80) befindlichen Bakterien.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die 5-Aminolävulinsäure oder ein Derivat davon in einer Trägersubstanz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Hydrogel, insbesondere Alginatgel,

einer Öl-in-Wasser-Emulsion, einer Pufferlösung, die einen pH von 5 bis 6 einstellt, verwendet wird.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Derivat ein Ester der 5-Aminolävulinsäure verwendet wird.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein Ester, ausgewählt aus der Gruppe Methylester, Ethylester, Hexylester, der 5-Aminolävulinsäure verwendet wird.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägersubstanz und die 5-Aminolävulinsäure bzw. eines ihrer Derivate erst kurz vor der Applikation vermischt werden.
11. Lichtapplikationseinheit zur kombinierten photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie von nicht-malignen Erkrankungen des Zahnhalteapparates (80) und der Zähne (82) unter Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10, mit einer Lichtquelle (20), die zumindest Licht im sichtbaren Bereich erzeugt, mit einer Fokussiereinheit (22) zum Fokussieren des Lichtes, mit zumindest einem Lichtleiter (23, 24), der Licht von der Lichtquelle (20) zu einem distalen, abstrahlenden Ende (19, 25) der Lichtleiter (23, 24) führt, mit zumindest einem im Strahlengang des Lichts anordnabaren Element (38), mit dem die spektralen Eigenschaften des Lichtes der Lichtquelle (20) veränderbar sind, wobei der Lichtleiter (23, 24) zumindest in einem distalen Handha-

bungsbereich rigide ausgebildet ist und distalseitig einen gekrümmten Abschnitt aufweist.

12. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß zwei Lichtleiter (23, 24) vorgesehen sind.
13. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Lichtleiter (23, 24) nebeneinander verlaufen, wobei eine abstrahlseitige Stirnfläche des einen Lichtleiters (24) über die abstrahlseitige Stirnfläche des anderen Lichtleiters (23) distalseitig hinausragt.
14. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Lichtleiter (24) relativ axial verschiebbar zum anderen Lichtleiter (23) angeordnet ist.
15. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der verschiebbliche Lichtleiter (24) in einem rohrförmigen Kanal (26) geführt ist.
16. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der rohrförmige Kanal (26) zur Führung von Medien ausgebildet ist.
17. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das im Strahlengang anordenbare Element (38) als Filter (40, 42) ausgebildet ist.

18. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß unterschiedliche Filter (40, 42) in den Strahlengang ein- bzw. ausbringbar angeordnet sind.
19. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß ein drittes Filter (46) vorgesehen ist, das in eine Blickrichtung von einer Handhabungsperson zu einer Behandlungsstelle am Zahnhalteapparat (80) bringbar ist, wobei dieses dritte Filter Fluoreszenzanregungslicht abblockt, jedoch Fluoreszenzstrahlung durchläßt.
20. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß ein Lichtleiter (23, 24) aus einer Vielzahl von lichtleitenden Einzelfasern zusammengesetzt ist.
21. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß ein Lichtleiter aus einer einzigen lichtleitenden Faser aufgebaut ist.
22. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein weiterer Lichtleiter (66) vorgesehen ist, der Licht von der bestrahlten Stelle nach proximal leitet.
23. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Lichtleiter (66) Teil eines mehrfaserigen Lichtleiters (23) ist, der an sich Licht nach distal leitet.

24. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß das vom weiteren Lichtleiter (66) nach proximal geleitete Licht einer Auswerteeinheit (74) zugeführt wird.
25. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinheit (74) eine Spektralanalyse-Einheit, eine Kamera oder ein spektral selektiv sensitives Photoelement aufweist.
26. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Lichtleiter (24) distalseitig mit einem Abstandshalter (54) versehen ist.
27. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Lichtleiter (24) distalseitig einen Diffusor (52) aufweist.
28. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusor (52) als kugelförmig konvexe Aufweitung des distalen Endes des Lichtleiters (24) ausgebildet ist.
29. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 27 oder Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusor (52) als lichtdurchlässiges Material mit optisch streuenden Eigenschaften ausgebildet ist.
30. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusor (52) als füllbarer Ballon (53) ausgebildet ist, der am distalen En-

de des Lichtleiters (24) angeordnet ist und über einen Kanal (26) füllbar ist.

31. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß ein Ultraschallübertragungselement vorgesehen ist, über das Ultraschall zum distalen Ende leitbar ist.
32. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß eine Ultraschallanregungseinheit (50) vorgesehen ist, die mit dem Ultraschallübertragungselement gekoppelt ist.
33. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 31 oder 32, dadurch gekennzeichnet, daß ein Lichtleiter (24) als Ultraschallübertragungselement ausgebildet ist.
34. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle (20) einen hohen Blauanteil im Bereich um 400 nm aufweist.
35. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle (20) eine Xenon-Kurzbogenlampe aufweist.
36. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Gehäuse (12) mit einem pistolenartigen Handgriff (14) aufweist, von dem ein Rohrabschnitt (16) vorsteht, in dem die Lichtleiter (23, 24) geführt sind.

37. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß der Rohrabschnitt (16) an das Gehäuse (12) ankoppelbar bzw. von diesem abnehmbar ausgebildet ist.
38. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 36 oder 37, dadurch gekennzeichnet, daß der Lichtleiter (23) und der Rohrabschnitt (16) zumindest über einen Teil seiner Länge zum distalen Ende (19) hin konisch verjüngend ausgebildet ist.
39. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 19 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß das dritte Filter (46) am Rohrabschnitt (16) angebracht ist.
40. Lichtapplikationseinheit nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß das dritte Filter (26) verschieblich und verschwenkbar am Rohrabschnitt (16) angebracht ist.
41. Lichtapplikationseinheit nach einem der Ansprüche 11 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß eine Kanüle (56) vorgesehen ist, über die das pharmazeutische Präparat applizierbar ist.
42. Vorrichtung zum Applizieren eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10, mit zumindest zwei Kammern (62, 64), wobei in einer Kammer (62) die 5-Aminolävulinsäure oder ein Derivat davon aufgenommen ist und in der zweiten Kammer (64) eine Trägersubstanz für die in der ersten Kammer (62) enthaltenen Stoffe vorhanden ist, und mit einem Mechanismus (65) zum Verbinden der beiden Kammern und Vermischen der in den beiden Kammern (62, 64) enthaltenen Stoffe kurz vor der Applikation, und mit

einer Kanüle (56) zum Zuführen des pharmazeutischen Präparates an einen Gewebebereich des Zahnhalteapparates (80) oder an einen Zahn (82).

43. Vorrichtung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß diese Teil der Lichtapplikationseinheit (10) nach einem der Ansprüche 11 bis 41 ist.

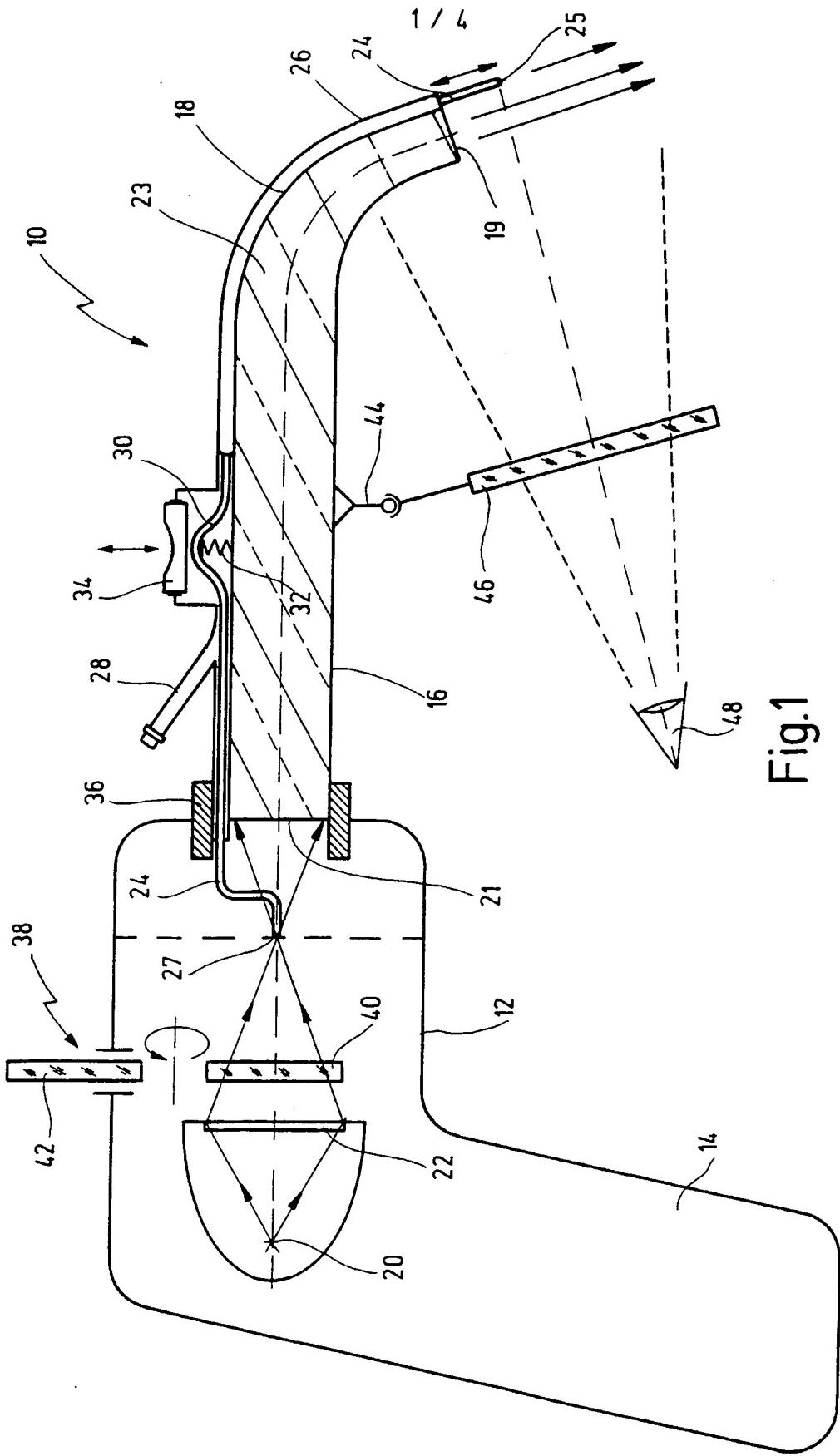


Fig.1

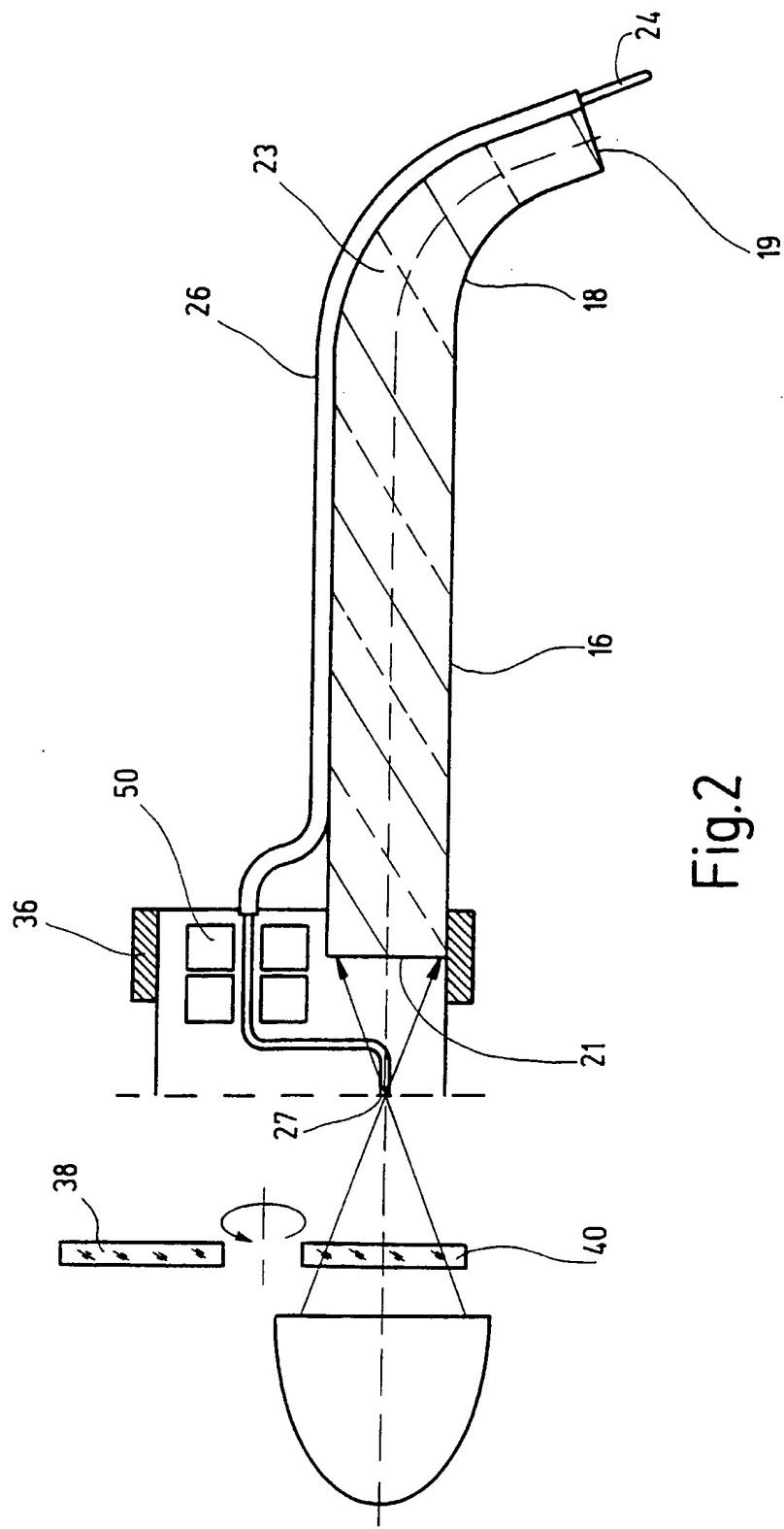
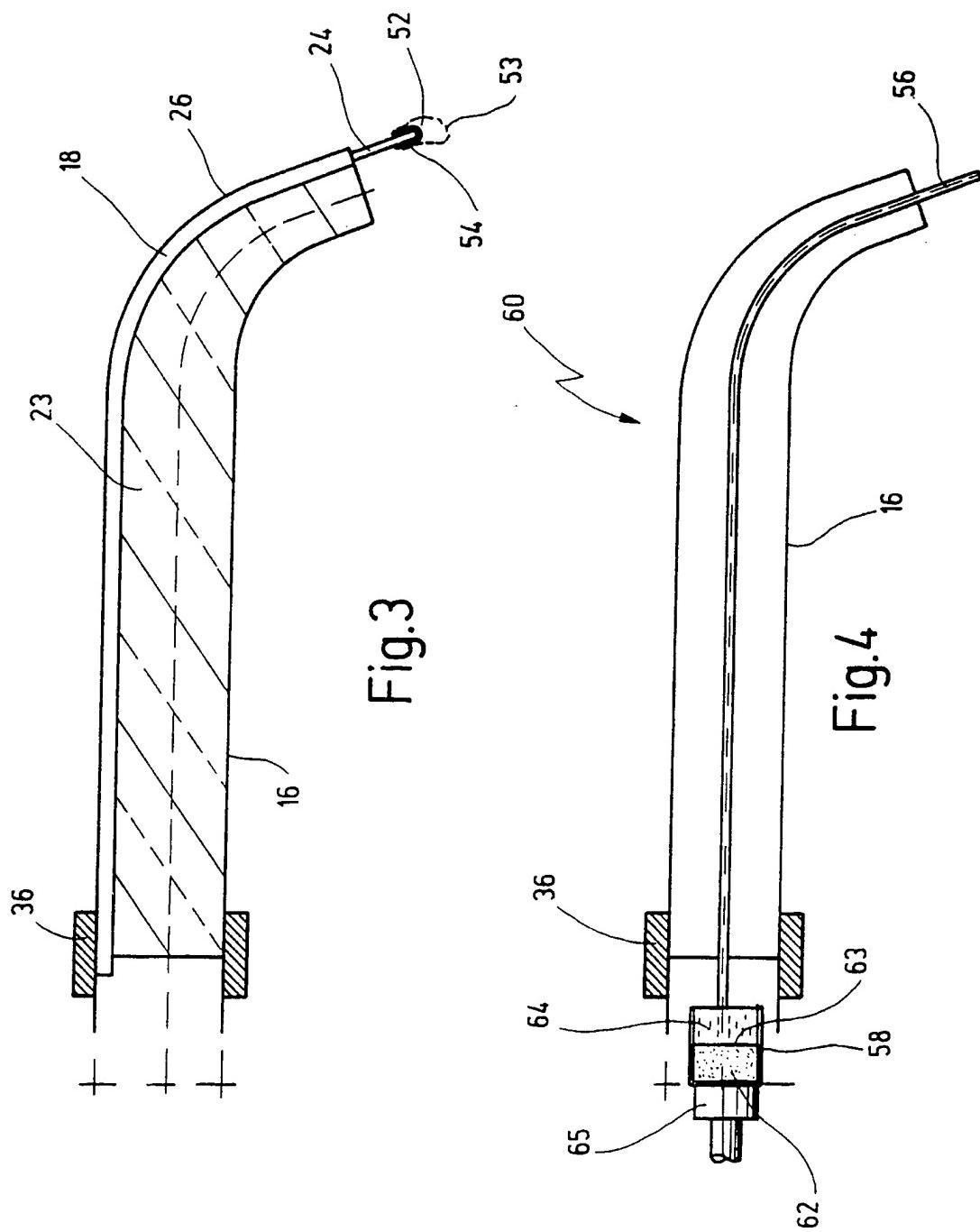
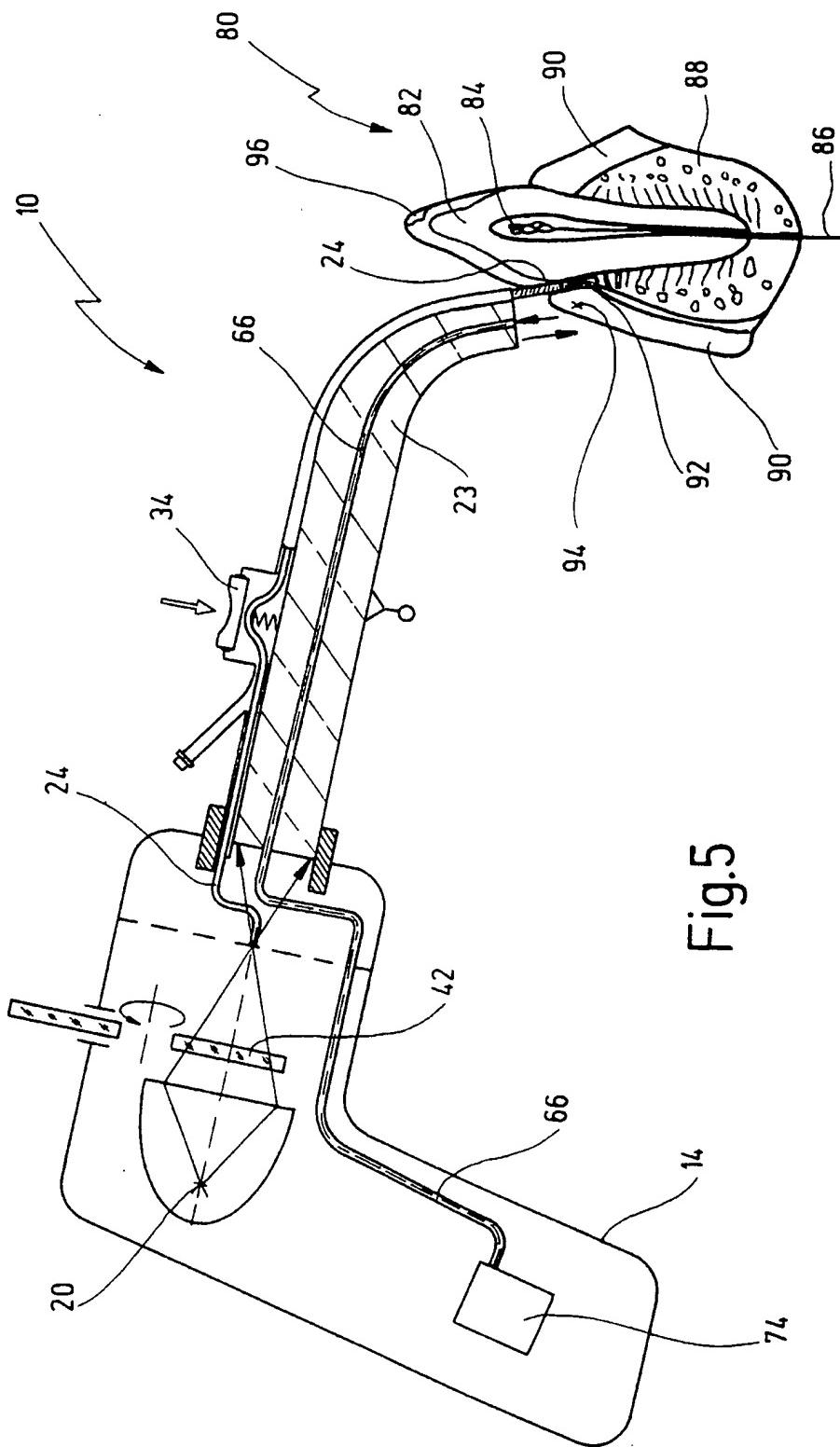


Fig.2

ERSATZBLATT (REGEL 26)



4 / 4





(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 49/00, 41/00, 31/195, A61C 17/02, 19/06, A61B 5/00, A61N 5/06		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/66831 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Dezember 1999 (29.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04242			(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1999 (18.06.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 27 417.3 19. Juni 1998 (19.06.98)		DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): KARL STORZ GMBH & CO. KG. [DE/DE]; Mittelstrasse 8, D-78532 Tuttlingen (DE).			(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 24. August 2000 (24.08.00)
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): IRION, Klaus, M. [DE/DE]; Heudorfer Strasse 38, D-78576 Liptingen (DE).			
(74) Anwälte: WITTE, Alexander usw.; Rotebühlstrasse 121, D-70178 Stuttgart (DE).			
(54) Title: UTILIZATION OF 5-AMINOLEVULINIC ACID OR A DERIVATIVE THEREOF FOR PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS OR PHOTODYNAMIC THERAPY OF DISEASES OF THE PARODONTIUM AND TEETH			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 5-AMINOLÄVULINSÄURE ODER EINES DERIVATES DAVON ZUR PHOTODYNAMISCHEN DIAGNOSE UND/ODER PHOTODYNAMISCHEN THERAPIE VON ERKRANKUNGEN DES ZAHNHALTEAPPARATES UND DER ZÄHNE			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to the utilization of 5-aminolevulinic acid or a derivative thereof in the production of a pharmaceutical preparation for photodynamic diagnosis and/or photodynamic therapy. This phenomenon is based on a dose of 5-aminolevulinic acid and the formation of photosensitive protoporphyrin IX (PPIX) induced thereby. 5-aminolevulinic acid is a precursor for photosensitizer protoporphyrin IX so that the amount of protoporphyrin IX can be increased by administering said precursor. The precursor is not concentrated by the healthy tissue and is converted into PPIX. The invention also relates to a light application unit for combined photodynamic diagnosis and/or photodynamic therapy and to a device for applying a pharmaceutical preparation.</p>			

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 5-Aminolävulinsäure oder eines Derivates davon zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder phostodynamischen Therapie. Diese Phänomene beruht auf der Gabe von 5-Aminolävulinsäure und einer dadurch induzierten Bildung von photosensiblem Protoporphyrin IX (PPIX). 5-Aminolävulinsäure ist ein Precursor für den Photosensitizer Protoporphyrin IX, so dass durch Verabreichung dieses Precursors die Menge an Protoporphyrin IX erhöht werden kann. Von gesundem Gewebe wird der Precursor nicht angereichert und in PPIX umgesetzt. Die Erfindung betrifft ferner eine Lichtapplikationseinheit zur kombinierten photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie sowie eine Vorrichtung zum Applizieren des pharmazeutischen Präparates.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 6 A61K49/00 A61K41/00 A61K31/195 A61C17/02 A61C19/06 A61B5/00 A61N5/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K A61B A61N A61C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEUNIG, ANDREAS ET AL: "Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity" AM. J. SURG., 1996, VOL. 172, NO. 6, PAGE(S) 674-677, XP002120195 abstract figures 1-3 paragraph [DISCUSSION] --- - / --	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 12 January 2000		Date of mailing of the international search report 06.03.00
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dullaart, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04242

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>LEUNIG A. ET AL: "PHOTODYNAMISCHE DIAGNOSTIK VON NEOPLASIEN DER MUNDHÖLLE NACH LOKALER APPLIKATION VON 5-AMINOLÄVULINSÄURE" LARYNGO- RHINO- OTOLOGIE, 1996, VOL. 75, NO. 8, PAGE(S) 459-464, XP002120196</p> <p>abstract figure 1 table 2 page 461, right-hand column, last paragraph -page 462 page 463, right-hand column ---</p>	1-10
X	<p>VONARX V ET AL: "Potential efficacy of a delta 5-aminolevulinic acid bioadhesive gel formulation for the photodynamic treatment of lesions of the gastrointestinal tract in mice." J PHARM PHARMACOL, JUL 1997, VOL. 49, NO. 7, PAGE(S) 652-6, XP002078605 ISSN: 0022-3573</p> <p>abstract paragraph [RESULTS] ---</p>	1-10
Y	<p>MESSMANN H ET AL: "Photodynamische Diagnostik gastrointestinaler Prakanzerosen nach Sensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure. Eine Pilotstudie." DTSCH MED WOCHENSCHR, 24-4-1998, VOL. 123, NO. 17, PAGE(S) 515-21, XP002120197</p> <p>abstract page 516, right-hand column, line 4 - line 18 page 518, left-hand column, line 28 - line 30 ---</p>	1-10
Y	<p>ROPER J.M. ET AL: "Tetrapyrrole biosynthesis in several haem-dependent anaerobic pathogens" REVIEWS IN MEDICAL MICROBIOLOGY, 1997, VOL. 8, NO. SUPPL. 1, PAGE(S) S13-S17, XP002120198</p> <p>abstract page S15, right-hand column, line 7 - line 20 page S16, right-hand column, line 9 - last line --- -/-</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 99/04242

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BAUMGARTNER R ET AL: "Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer." J PHOTOCHEM PHOTOBIOB B, NOV 1996, VOL. 36, NO. 2, PAGE(S) 169-74, XP002120199 ISSN: 1011-1344 abstract paragraph [03.2] ---	1-10
Y	WO 94 17797 A (GEN HOSPITAL CORP) 18 August 1994 (1994-08-18) example D ---	1-10
Y	US 5 422 093 A (KENNEDY JAMES C ET AL) 6 June 1995 (1995-06-06) examples ---	1-10
Y	WO 95 07077 A (NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL RESE ;DZIEGLEWSKA HANNA EVA (GB); GIERSK) 16 March 1995 (1995-03-16) examples ---	1-10
Y	WO 96 39188 A (UNIV KINGSTON) 12 December 1996 (1996-12-12) examples 4-10 ---	1-10
Y	WO 98 09155 A (GUDMUNDSSON FREDRIK ;LARKOE OLLE (SE); JOHANSSON LEIF (SE); ROSEN) 5 March 1998 (1998-03-05) page 7 ---	1-10
Y	WEBBER J ET AL: "On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid." J PHOTOCHEM PHOTOBIOB B, APR 1997, VOL. 38, NO. 2-3, PAGE(S) 209-14, XP002120200 ISSN: 1011-1344 abstract paragraph [RESULTS] ---	1-10
Y	PENG Q ET AL: "5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges." CANCER, JUN 15 1997, VOL. 79, NO. 12, PAGE(S) 2282-308, XP002120201 ISSN: 0008-543X abstract figures table 1 page 2295, right-hand column -page 2296, left-hand column page 2297, right-hand column -page 2299, left-hand column page 2302, left-hand column ---	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04242

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	ACKERMANN G ET AL: "Simulations on the selectivity of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in vivo." J PHOTOCHEM PHOTOBIOOL B, DEC 1998, VOL. 47, NO. 2-3, PAGE(S) 121-8, XP002120202 ISSN: 1011-1344 abstract page 122, left-hand column figures page 127 ---	1-10
P, Y	WO 98 30242 A (DZIEGLEWSKA HANNA EVA ;GIERCKSKY KARL ERIK (NO); PENG QIAN (NO); M) 16 July 1998 (1998-07-16) examples ---	1-10
Y	WO 95 10243 A (BIO BRUSH IND LTD ;AMRON LTD (IL); MAIRON OMRI (IL); MENDES EMANUE) 20 April 1995 (1995-04-20) page 11 claims figures ---	11-41
Y	DE 27 25 793 A (LPA LES PRODUITS ASSOCIES) 5 January 1978 (1978-01-05) claims figures ---	11-41
Y	DE 297 05 934 U (KALTENBACH & VOIGT) 5 June 1997 (1997-06-05) claims figures 1-3 ---	11-41
Y	DE 85 17 634 U (DR. R. SIEGERT) 5 September 1985 (1985-09-05) claims figure ---	11-41
Y	WO 98 06456 A (LIGHT SCIENCES LIMITED PARTNER) 19 February 1998 (1998-02-19) page 4 claims figures ---	11-41
X	US 5 620 700 A (BERGGREN RANDALL G ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) figure 1 examples ---	42,43
X	US 5 558 518 A (BAB ITAI ET AL) 24 September 1996 (1996-09-24) figures ---	42,43
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 99/04242

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 685 596 A (MATTHEIS HARLEY H) 11 August 1987 (1987-08-11) claims 4-15 figures ---	42,43
Y	EP 0 300 277 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 25 January 1989 (1989-01-25) figure 1 ---	42,43
Y	US 5 098 291 A (CURTIS JOHN P ET AL) 24 March 1992 (1992-03-24) figures ---	42,43
Y	US 5 033 961 A (KANDLER HAROLD J ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) figures ---	42,43
Y	FR 1 171 206 A (A. GUEGAN) 23 January 1959 (1959-01-23) figures -----	42,43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/04242

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims : 1-10
2. Claims : 11-41
3. Claims : 11-41

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/04242

ADDITIONAL MATTER**PCT/ISA/210**

The International Searching Authority has found that this international application contains several (groups of) inventions as follows:

1. Claims: 1-10

Utilization of 5-aminolevulinic acid in the production of a pharmaceutical preparation for photodynamic diagnosis and/or photodynamic therapy.

1.1. Claims: 1-10 in part

Utilization of 5-aminolevulinic acid in the production of a pharmaceutical preparation for photodynamic diagnosis.

1.1.1. Claims: 1-10 in part

Utilization of 5-aminolevulinic acid in the production of a pharmaceutical preparation for photodynamic therapy.

2. Claims: 11-41

Light application unit for combined photodynamic diagnosis and/or therapy.

3. Claims: 42-43

Device for applying a composition based on 5-aminolevulinic acid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04242

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9417797	A	18-08-1994	US	5368841 A		29-11-1994
			AU	693088 B		25-06-1998
			AU	6137594 A		29-08-1994
			CA	2155833 A		18-08-1994
			EP	0682517 A		22-11-1995
			JP	8507755 T		20-08-1996
US 5422093	A	06-06-1995	US	5234940 A		10-08-1993
			US	5211938 A		18-05-1993
			US	5079262 A		07-01-1992
			CA	2126761 A		29-12-1994
			US	5955490 A		21-09-1999
			AU	674310 B		19-12-1996
			AU	3883293 A		18-11-1993
			CA	2133741 A		28-10-1993
			WO	9320810 A		28-10-1993
			EP	0634929 A		25-01-1995
			NO	943774 A		01-12-1994
			NZ	251284 A		27-07-1993
			AU	624985 B		25-06-1992
			AU	6034390 A		11-03-1991
			WO	9101727 A		21-02-1991
			JP	2731032 B		25-03-1998
			JP	4500770 T		13-02-1992
			NL	9021172 T		01-07-1993
WO 9507077	A	16-03-1995	AU	7543794 A		27-03-1995
WO 9639188	A	12-12-1996	US	5955490 A		21-09-1999
			AU	5888796 A		24-12-1996
			CA	2223522 A		12-12-1996
			EP	0831909 A		01-04-1998
WO 9809155	A	05-03-1998	SE	507490 C		15-06-1998
			AU	3872497 A		19-03-1998
			NO	990955 A		26-02-1999
			SE	9603095 A		28-02-1998
WO 9830242	A	16-07-1998	AU	5492698 A		03-08-1998
			NO	993393 A		09-09-1999
WO 9510243	A	20-04-1995	AU	7931194 A		04-05-1995
DE 2725793	A	05-01-1978	CH	598801 A		12-05-1978
			AT	348105 B		25-01-1979
			AT	440677 A		15-06-1978
			AU	508454 B		20-03-1980
			AU	2646377 A		04-01-1979
			BR	7704272 A		28-03-1978
			FR	2356878 A		27-01-1978
			GB	1550263 A		15-08-1979
			IT	1085832 B		28-05-1985
			JP	1315371 C		28-04-1986
			JP	53028983 A		17-03-1978
			JP	60040121 B		09-09-1985
			SE	7707493 A		31-12-1977
			US	4184196 A		15-01-1980
			US	4195329 A		25-03-1980

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04242

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 29705934	U	05-06-1997	IT JP	MI980564 A 10314194 A	05-10-1998 02-12-1998
DE 8517634	U	05-09-1985		NONE	
WO 9806456	A	19-02-1998	AU	3578497 A	06-03-1998
US 5620700	A	15-04-1997	US AU MX PT WO	5783205 A 8935591 A 9101786 A 99345 A 9207555 A	21-07-1998 26-05-1992 05-06-1992 30-09-1992 14-05-1992
US 5558518	A	24-09-1996	IL DE DE EP US	102776 A 69323027 D 69323027 T 0592082 A 5755572 A	12-09-1996 25-02-1999 12-08-1999 13-04-1994 26-05-1998
US 4685596	A	11-08-1987		NONE	
EP 0300277	A	25-01-1989	US AU AU CA DK JP MX NZ PH	4843099 A 616668 B 1900488 A 1327530 A 406288 A 1052456 A 166344 B 225318 A 24723 A	27-06-1989 07-11-1991 27-01-1989 08-03-1994 21-01-1989 28-02-1989 30-12-1992 26-09-1990 01-10-1990
US 5098291	A	24-03-1992	US AU AU CA EP FI GR JP NO PT TR AT AU AU CA DE DE EP FI GR IE JP JP NO NZ PT	4958751 A 638776 B 6697490 A 2030424 A 0437706 A 906218 A 90100857 A,B 3261469 A 300873 B 96199 A 26389 A 94045 T 628157 B 5326790 A 2014468 A 69003148 D 69003148 T 0392483 A 97442 B 90100285 A,B 66262 B 2299652 A 2907939 B 177664 B 233282 A 93752 A,B	25-09-1990 08-07-1993 20-06-1991 19-06-1991 24-07-1991 19-06-1991 12-05-1992 21-11-1991 11-08-1997 30-09-1991 15-03-1995 15-09-1993 10-09-1992 18-10-1990 14-10-1990 14-10-1993 05-01-1994 17-10-1990 13-09-1996 27-09-1991 27-12-1995 11-12-1990 21-06-1999 24-07-1995 28-04-1993 20-11-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/04242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5033961 A	23-07-1991	CA 2005514 A	GB 2229232 A,B	14-06-1990 19-09-1990
FR 1171206 A	23-01-1959	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC 6: A61K49/00 A61K41/00 A61K31/195 A61C17/02 A61C19/06 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK A61N5/06

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC 6: A61K A61B A61N A61C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LEUNIG, ANDREAS ET AL: "Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity" AM. J. SURG., 1996, VOL. 172, NO. 6, PAGE(S) 674-677, XP002120195 abstract figures 1-3 paragraph [DISCUSSION]	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definieren, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" Elterliches Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem betreffenden Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12 January 2000 (12.01.00)

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06 MARCH 2000 (06.03.00)

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

European Patent Office

Bevollmächtigter Bediensteter

Telefaxnr.

Telefonnr.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LEUNIG A. ET AL: "PHOTODYNAMISCHE DIAGNOSTIK VON NEOPLASIEN DER MUNDHÖHLE NACH LOKALER APPLIKATION VON 5-AMINOLÄVULINSÄURE" LARYNGO- RHINO- OTOTOLOGIE, 1996, VOL. 75, NO. 8, PAGE(S) 459-464, XP002120196 abstract figure 1 table 2 page 461, right-hand column, last paragraph -page 462 page 463, right-hand column ---	1-10
X	VONARX V ET AL: "Potential efficacy of a delta 5-aminolevulinic acid bioadhesive gel formulation for the photodynamic treatment of lesions of the gastrointestinal tract in mice." J PHARM PHARMACOL, JUL 1997, VOL. 49, NO. 7, PAGE(S) 652-6, XP002078605 ISSN: 0022-3573 abstract paragraph [RESULTS] ---	1-10
Y	MESSMANN H ET AL: "Photodynamische Diagnostik gastrointestinaler Prakanzerosen nach Sensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure. Eine Pilotstudie." DTSCH MED WOCHENSCHR, 24-4-1998, VOL. 123, NO. 17, PAGE(S) 515-21, XP002120197 abstract page 516, right-hand column, line 4 - line 18 page 518, left-hand column, line 28 - line 30 ---	1-10
Y	ROPER J.M. ET AL: "Tetrapyrrole biosynthesis in several haem-dependent anaerobic pathogens" REVIEWS IN MEDICAL MICROBIOLOGY, 1997, VOL. 8, NO. SUPPL. 1, PAGE(S) S13-S17, XP002120198 abstract page S15, right-hand column, line 7 - line 20 page S16, right-hand column, line 9 - last line ---	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BAUMGARTNER R ET AL: "Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer." J PHOTOCHEM PHOTOBIOOL B, NOV 1996, VOL. 36, NO. 2, PAGE(S) 169-74, XP002120199 ISSN: 1011-1344 abstract paragraph [03.2] ---	1-10
Y	WO 94 17797 A (GEN HOSPITAL CORP) 18 August 1994 (1994-08-18) example D ---	1-10
Y	US 5 422 093 A (KENNEDY JAMES C ET AL) 6 June 1995 (1995-06-06) examples ---	1-10
Y	WO 95 07077 A (NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL RESE ;DZIEGLEWSKA HANNA EVA (GB); GIERSK) 16 March 1995 (1995-03-16) examples ---	1-10
Y	WO 96 39188 A (UNIV KINGSTON) 12 December 1996 (1996-12-12) examples 4-10 ---	1-10
Y	WO 98 09155 A (GUDMUNDSSON FREDRIK ;LARKOE OLLE (SE); JOHANSSON LEIF (SE); ROSEN) 5 March 1998 (1998-03-05) page 7 ---	1-10
Y	WEBBER J ET AL: "On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid." J PHOTOCHEM PHOTOBIOOL B, APR 1997, VOL. 38, NO. 2-3, PAGE(S) 209-14, XP002120200 ISSN: 1011-1344 abstract paragraph [RESULTS] ---	1-10
Y	PENG Q ET AL: "5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges." CANCER, JUN 15 1997, VOL. 79, NO. 12, PAGE(S) 2282-308, XP002120201 ISSN: 0008-543X abstract figures table 1 page 2295, right-hand column -page 2296, left-hand column page 2297, right-hand column -page 2299, left-hand column page 2302, left-hand column ---	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	ACKERMANN G ET AL: "Simulations on the selectivity of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in vivo." J PHOTOCHEM PHOTOBIOOL B, DEC 1998, VOL. 47, NO. 2-3, PAGE(S) 121-8, XP002120202 ISSN: 1011-1344 abstract page 122, left-hand column figures page 127 ---	1-10
P,Y	WO 98 30242 A (DZIEGLEWSKA HANNA EVA ;GIERCKSKY KARL ERIK (NO); PENG QIAN (NO); M) 16 July 1998 (1998-07-16) examples ---	1-10
Y	WO 95 10243 A (BIO BRUSH IND LTD ;AMRON LTD (IL); MAIRON OMRI (IL); MENDES EMANUE) 20 April 1995 (1995-04-20) page 11 claims figures ---	11-41
Y	DE 27 25 793 A (LPA LES PRODUITS ASSOCIES) 5 January 1978 (1978-01-05) claims figures ---	11-41
Y	DE 297 05 934 U (KALTENBACH & VOIGT) 5 June 1997 (1997-06-05) claims figures 1-3 ---	11-41
Y	DE 85 17 634 U (DR. R. SIEGERT) 5 September 1985 (1985-09-05) claims figure ---	11-41
Y	WO 98 06456 A (LIGHT SCIENCES LIMITED PARTNER) 19 February 1998 (1998-02-19) page 4 claims figures ---	11-41
X	US 5 620 700 A (BERGGREN RANDALL G ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) figure 1 examples ---	42,43
X	US 5 558 518 A (BAB ITAI ET AL) 24 September 1996 (1996-09-24) figures ---	42,43

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 685 596 A (MATTHEIS HARLEY H) 11 August 1987 (1987-08-11) claims 4-15 figures ---	42,43
Y	EP 0 300 277 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 25 January 1989 (1989-01-25) figure 1 ---	42,43
Y	US 5 098 291 A (CURTIS JOHN P ET AL) 24 March 1992 (1992-03-24) figures ---	42,43
Y	US 5 033 961 A (KANDLER HAROLD J ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) figures ---	42,43
Y	FR 1 171 206 A (A. GUEGAN) 23 January 1959 (1959-01-23) figures	42,43

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Ansprüche: 1-10
2. Ansprüche: 11-41
3. Ansprüche: 11-41

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:</p> <p>1. Ansprüche: 1-10 Verwendung von 5-Aminolävulinsäure zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose und/oder photodynamischen Therapie.</p> <p>1.1. Ansprüche: 1-10 teilweise Verwendung von 5-Aminolävulinsäure zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Diagnose.</p> <p>1.2. Ansprüche: 1-10 teilweise Verwendung von 5-Aminolävulinsäure zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur photodynamischen Therapie.</p> <p>2. Ansprüche: 11-41 Lichtapplikationseinheit zur kombinierten photodynamischen Diagnose und/oder Therapie</p> <p>3. Ansprüche: 42-43 Vorrichtung zum Applizieren einer Zusammensetzung auf Basis von 5-Aminolävulinsäure</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9417797 A	18-08-1994		US 5368841 A AU 693088 B AU 6137594 A CA 2155833 A EP 0682517 A JP 8507755 T	29-11-1994 25-06-1998 29-08-1994 18-08-1994 22-11-1995 20-08-1996
US 5422093 A	06-06-1995		US 5234940 A US 5211938 A US 5079262 A CA 2126761 A US 5955490 A AU 674310 B AU 3883293 A CA 2133741 A WO 9320810 A EP 0634929 A NO 943774 A NZ 251284 A AU 624985 B AU 6034390 A WO 9101727 A JP 2731032 B JP 4500770 T NL 9021172 T	10-08-1993 18-05-1993 07-01-1992 29-12-1994 21-09-1999 19-12-1996 18-11-1993 28-10-1993 28-10-1993 25-01-1995 01-12-1994 27-07-1993 25-06-1992 11-03-1991 21-02-1991 25-03-1998 13-02-1992 01-07-1993
WO 9507077 A	16-03-1995		AU 7543794 A	27-03-1995
WO 9639188 A	12-12-1996		US 5955490 A AU 5888796 A CA 2223522 A EP 0831909 A	21-09-1999 24-12-1996 12-12-1996 01-04-1998
WO 9809155 A	05-03-1998		SE 507490 C AU 3872497 A NO 990955 A SE 9603095 A	15-06-1998 19-03-1998 26-02-1999 28-02-1998
WO 9830242 A	16-07-1998		AU 5492698 A NO 993393 A	03-08-1998 09-09-1999
WO 9510243 A	20-04-1995		AU 7931194 A	04-05-1995
DE 2725793 A	05-01-1978		CH 598801 A AT 348105 B AT 440677 A AU 508454 B AU 2646377 A BR 7704272 A FR 2356878 A GB 1550263 A IT 1085832 B JP 1315371 C JP 53028983 A JP 60040121 B SE 7707493 A US 4184196 A US 4195329 A	12-05-1978 25-01-1979 15-06-1978 20-03-1980 04-01-1979 28-03-1978 27-01-1978 15-08-1979 28-05-1985 28-04-1986 17-03-1978 09-09-1985 31-12-1977 15-01-1980 25-03-1980

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 29705934 U	05-06-1997	IT JP	M1980564 A 10314194 A	05-10-1998 02-12-1998
DE 8517634 U	05-09-1985		KEINE	
WO 9806456 A	19-02-1998	AU	3578497 A	06-03-1998
US 5620700 A	15-04-1997	US AU MX PT WO	5783205 A 8935591 A 9101786 A 99345 A 9207555 A	21-07-1998 26-05-1992 05-06-1992 30-09-1992 14-05-1992
US 5558518 A	24-09-1996	IL DE DE EP US	102776 A 69323027 D 69323027 T 0592082 A 5755572 A	12-09-1996 25-02-1999 12-08-1999 13-04-1994 26-05-1998
US 4685596 A	11-08-1987		KEINE	
EP 0300277 A	25-01-1989	US AU AU CA DK JP MX NZ PH	4843099 A 616668 B 1900488 A 1327530 A 406288 A 1052456 A 166344 B 225318 A 24723 A	27-06-1989 07-11-1991 27-01-1989 08-03-1994 21-01-1989 28-02-1989 30-12-1992 26-09-1990 01-10-1990
US 5098291 A	24-03-1992	US AU AU CA EP FI GR JP NO PT TR AT AU AU CA DE DE EP FI GR IE JP JP NO NZ PT	4958751 A 638776 B 6697490 A 2030424 A 0437706 A 906218 A 90100857 A,B 3261469 A 300873 B 96199 A 26389 A 94045 T 628157 B 5326790 A 2014468 A 69003148 D 69003148 T 0392483 A 97442 B 90100285 A,B 66262 B 2299652 A 2907939 B 177664 B 233282 A 93752 A,B	25-09-1990 08-07-1993 20-06-1991 19-06-1991 24-07-1991 19-06-1991 12-05-1992 21-11-1991 11-08-1997 30-09-1991 15-03-1995 15-09-1993 10-09-1992 18-10-1990 14-10-1990 14-10-1993 05-01-1994 17-10-1990 13-09-1996 27-09-1991 27-12-1995 11-12-1990 21-06-1999 24-07-1995 28-04-1993 20-11-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04242

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5033961 A	23-07-1991	CA 2005514 A GB 2229232 A,B	14-06-1990 19-09-1990
FR 1171206 A	23-01-1959	KEINE	